

心电图在扩张型心肌病精准诊断评估中的价值

丁子婕 孙玉喜 张艳丽 司金萍 夏云龙 刘莹

【摘要】 扩张型心肌病 (DCM) 是一组异质性心肌病, 心电图有助于识别特殊基因型 DCM, 是评估和临床管理的有效工具。该文介绍心电图在 DCM 的精准诊断及危险分层中的价值, 以期为临床 DCM 患者进行多维度评估和管理提供依据。

【关键词】 心电图; 扩张型心肌病; 基因; 精准诊断

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.04.008

扩张型心肌病 (DCM) 是一组异质性原发性心肌病, 多数病程呈渐进性, 最终导致心力衰竭和死亡。DCM 的特征是左心室或双心室扩张伴收缩功能障碍, 无心脏整体收缩功能障碍、异常负荷状态或冠状动脉疾病。约 30%~40% 的患者具有遗传性。迄今已发现 51 个不同的个体基因在孤立性、特发性 DCM 中扮演重要角色, 其中有 19 个基因通过遗传分析及实验研究被证实在单基因 DCM 中发挥重要作用^[1]。

心电图异常见于大多数 DCM 患者, 传统观点认为 DCM 患者心电图不具有特异性。近年来, 随着 DCM 基因型-表型相关研究的不断深入, 心电图在 DCM 中的作用逐渐受到重视。研究发现, 心电图有助于识别特定基因型 DCM, 并在 DCM 患者的诊断评估和临床管理中具有重要作用^[2]。

1 特殊基因型 DCM 的心电图异常

DCM 患者携带的特定致病基因与特征性心电图改变相关。特征性心电图改变主要包括心房颤动 (房颤)、T 波改变、左束支传导阻滞、房室传导阻滞、室性心律失常等。早期识别 DCM 患者的心电图异常, 可以为 DCM 特定基因型的诊断提供线索, 同时帮助评估 DCM 患者的病情, 指导治疗策略选择, 改善预后。

1.1 肌联蛋白基因

肌联蛋白是肌丝的重要组成部分之一。肌联蛋白基因 (*TTN*) 变异是 DCM 最常见的遗传病因, 见于 25% 的家族病例和 18% 的散发病例中^[3]。研究证实, *TTN* 变异携带者房颤和室性心律失常患病

率高于其他类型的 DCM 患者^[4]。1 项多中心队列研究显示, 1/3 的 *TTN* 变异携带者存在房性心律失常, 1/2 存在非持续性室性心动过速 (室速), 且在射血分数 (LVEF) 正常的携带者中, 约 10% 出现房颤或非持续性室速^[5]。值得注意的是, 房颤的出现不具有特异性, 但年轻患者早发房颤常提示与基因遗传相关^[4]。

复极异常也常在 *TTN* 变异患者的心电图中出现。Valverde-Gómez 等^[6]发现 *TTN* 变异携带者出现 T 波异常的比例显著高于未携带者, 且这种改变以左胸前导联为著。通过定量分析发现, T 值 [T 值 (mm) = \sum T 波电压 (V_5 、 V_6 、II 和 aVF 导联)] 及其变化可以反映疾病的发生及进展情况。在随访过程中发现, 既往有左室射血分数下降的患者, 所有 T 值变化 >3.5 mm 者的左室射血分数均得到改善。

1.2 核纤层蛋白 A/C 基因

核纤层蛋白 A/C 为核膜结构组分, 具有维持核膜完整性和支持细胞核结构的作用。大量研究发现, 核纤层蛋白 A/C 基因 (*LMNA*) 的一些变异类型与家族性 DCM 密切相关, 约 10% 的家族性 DCM 病例中可见 *LMNA* 变异^[7]。此类 DCM 早期传导性疾病相对常见^[8], 特征性表现为房室传导阻滞, 其次是室性心律失常^[9]。其他传导异常主要包括窦性心动过缓、窦房结阻滞及左束支传导阻滞。这些心电图改变通常出现在发展为明显的扩张表型之前。*LMNA* 变异患者室上性心律失常的发病率亦较高, 尤其是房颤, 近 1/2 的患者首次发病便出现房颤, 其他还包括房性扑动 (房扑) 和房性心动过速^[10]。除此之外, 此种基因型 DCM 患者发生水源性猝死和进展为难治性心力衰竭的比例较高^[9]。

1.3 细丝蛋白C基因

细丝蛋白 C 是可将聚合的肌动蛋白交联在一起的中间丝结构,协助细胞膜蛋白锚定到细胞骨架上。细丝蛋白 C 基因 (*FLNC*) 变异约占 DCM 病例的 4%^[11]。*FLNC* 变异患者常存在复极异常,特别是在胸前导联或下侧壁导联中常见 T 波倒置,约 25% 的 *FLNC* 变异携带者肢体导联呈现低电压^[12]。除此之外, *FLNC* 变异携带者亦常发生室性心律失常^[12]。

1.4 *Desmin*基因

Desmin 基因 (*DES*) 编码的蛋白是构成骨骼肌特异性中间丝的细胞骨架蛋白。*DES* 致病变异可导致多种心肌病、骨骼肌病以及心肌骨骼肌混合性疾病。*DES* 变异发生率较低,在家族性 DCM 患者中基因突变频率约为 1%^[13]。多达 60% 该类型的患者存在心电图异常,传导系统异常较常见,主要包括房室传导阻滞和右束支传导阻滞,其次是室上性和室性心律失常^[14]。

1.5 钠离子通道 α 亚基基因

钠离子通道 α 亚基基因 (*SCN5A*) 编码心肌细胞钠离子通道蛋白。*SCN5A* 变异会减弱心肌细胞钠离子通道与细胞骨架蛋白之间的联系,引起收缩力的传导障碍和心室结构改变。已知 *SCN5A* 突变可导致多种心律失常综合征,包括 Brugada 综合征、长 QT 综合征、进行性心脏传导疾病、病态窦房综合征、房颤和重叠综合征,而无或仅有轻微心脏结构改变^[15]。重叠综合征是指 1 种特定的突变导致在同一患者或家系中出现混合表型。Brugada 综合征和长 QT 综合征可导致年轻人群出现严重心律失常事件和心源性猝死。此外,在家族性 DCM 中发现该基因的突变,表现为心律失常伴有严重的

左室结构缺陷^[16]。近期多项研究报道 1 种新的与 *SCN5A* 变异相关的临床表现,称为多灶异位浦肯野纤维相关早搏,这是一种罕见的源自浦肯野纤维的合并多形性室性心律失常和扩张型心肌病的心脏综合征,由 p.R222Q 突变引起^[15]。

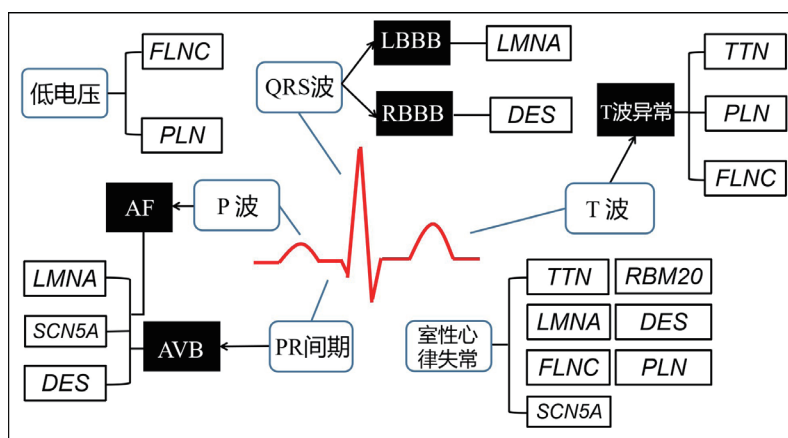
1.6 肌质RNA结合基序蛋白20基因

肌质 RNA 结合基序蛋白 20 基因 (*RBM20*) 编码的蛋白在心房和心室中均高表达,参与选择性剪接过程。*RBM20* 变异可错误剪接 *TTN*,从而导致 DCM 的发生^[17]。该类型变异约占 DCM 总病例数的 2.0%~4.8%^[18]。*RBM20* 变异的 DCM 患者常伴有早发的严重心力衰竭和心律失常,如非持续性室速和房颤^[18]。Parikh 等^[19]发现携带 *RBM20* 变异的 DCM 患者相较于总体 DCM 人群和 *TTN* 截断变异携带者更易发生持续性和非持续性室速。

1.7 *Phospholamban*基因

Phospholamban 基因 (*PLN*) 编码受磷蛋白,该蛋白可抑制肌浆膜/内质网 Ca^{2+} -ATP 酶 (SERCA) 的功能。*PLN* 变异会增强对 SERCA 的抑制作用,使钙吸收减少,从而导致心肌收缩力减弱,DCM 表型表达。*PLN* 变异携带者发生恶性室性心律失常和终末期心力衰竭的风险增加,导致高死亡率^[20]。QRS 波低电压是 *PLN* 变异携带者心电图的特征性标志,除此之外, *PLN* p.Arg14del 变异携带者心电图的复极化改变,特别是侧壁导联 T 波倒置亦常见^[20]。

心电图改变可见于多种基因型 DCM 患者,早期识别特征性心电图改变可以为特殊基因型 DCM 诊断提供线索,指导下一步诊疗决策 (见图 1)。



注: AF为心房颤动; AVB为房室传导阻滞; LBBB为左束支传导阻滞; RBBB为右束支传导阻滞

图1 特征性心电图改变为特殊基因型扩张型心肌病诊断提供线索

2 心电图异常在 DCM 患者危险分层中的价值

DCM 为动态进展的疾病,心电图异常可反映疾病的自然转归。DCM 患者心电图常见左束支传导阻滞。一方面,左束支传导阻滞可能是非缺血性心肌病的病因,经再同步化治疗,患者的病情通常可以得到控制,LVEF 恢复至正常值;另一方面,传导系统损害和心室内传导延迟会导致左束支传导阻滞^[21]。左束支传导阻滞伴 LVEF \leq 35% 的 DCM 患者相较于窄 QRS 间期患者,随访过程中 LVEF 的改善率较低,而死亡率较高。

几乎所有类型的 DCM 患者在疾病慢性进展为心力衰竭的过程中都会出现房颤。1 项针对不同类型房颤对 DCM 患者预后影响的大型研究发现,持续性房颤无论是在基线时即存在还是在随访期间出现,都与 DCM 的不良结局独立相关^[22]。因此房颤的早期识别对于 DCM 患者的管理至关重要,并可为临床启动抗凝治疗预防卒中的时机选择提供依据。

QRS 波增宽是室性心律失常的预测指标之一,与新发(<6 个月)的心律失常事件独立相关^[23],而新发心律失常与 DCM 的预后密切相关。Marume 等^[24]证实多形性碎裂 QRS 波与 DCM 患者未来不良心血管事件的发生相关。QRS 低振幅和前外侧壁导联 T 波倒置目前已成为 DCM 患者主要室性心律不齐和心源性猝死的独立预测因子^[25-26]。Merlo 等^[26]研究表明,特定的心电图改变(包括前侧壁导联的 T 波倒置、左室肥厚和较高的心率)是需要心脏移植治疗和死亡的预测因素。

基因型-表型研究提示,特定基因型 DCM 患者发生心源性猝死的风险显著增加。恶性 LMNA 变异携带者被认为是心源性猝死风险较高的人群^[27],植入型心律转复除颤器(ICD)是携带 LMNA 变异且伴有 ≥ 2 个危险因素患者的 II a 级推荐。美国心律协会专家共识中提出了与心律失常风险增加相关的基因(BAG3、PLN、FLNC 和 TMEM43),并推荐携带这些基因且 LVEF 中度降低的 DCM 患者植入 ICD^[27]。Micaglio 等^[28]报道 TTN 新型突变 p.Phe24259Leufs*51 是 DCM 的病因之一,具有该变异的家族成员更易发生心源性猝死。对于这类人群,即使无严重左室收缩功能障碍,也可从植入 ICD 的一级预防中获益。

3 小结

目前 DCM 的发病机制尚未明确。近年来研究

发现,基因在 DCM 发生发展中扮演重要角色,心肌细胞基因异常可导致心肌收缩或舒张功能障碍,最终进展为心力衰竭。心电图是评估 DCM 患者的常用工具,在对 DCM 基因型-表型相关研究中,有学者发现特定的心电图改变可为特殊基因型 DCM 的诊断提供线索,并可作为 DCM 患者危险分层的预测因子。系统分析 DCM 患者心电图,早期识别异常,结合心脏磁共振及基因检测等辅助检查,对于临床 DCM 患者管理至关重要。

参 考 文 献

- [1] Jordan E, Peterson L, Ai T, et al. Evidence-based assessment of genes in dilated cardiomyopathy[J]. Circulation, 2021, 144(1):7-19.
- [2] Finocchiaro G, Merlo M, Sheikh N, et al. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(7):1097-1107.
- [3] Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies[J]. N Engl J Med, 2016, 374(3):233-241.
- [4] Choi SH, Weng LC, Roselli C, et al. Association between titin loss-of-function variants and early-onset atrial fibrillation[J]. JAMA, 2018, 320(22):2354-2364.
- [5] Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, et al. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN gene[J]. Circ Heart Fail, 2020, 13(10):e006832.
- [6] Valverde-Gómez M, Ruiz-Curiel A, Melendo-Viu M, et al. Electrocardiogram changes in the spectrum of TTNtv dilated cardiomyopathy: accuracy and predictive value of a new index for LV-changes identification[J]. Heart Lung Circ, 2021, 30(10):1487-1495.
- [7] Yokokawa T, Ichimura S, Hijioka N, et al. Case reports of a c.475G>T, p.E159* lamin A/C mutation with a family history of conduction disorder, dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19(1):298.
- [8] Porcu M, Corda M, Pasqualucci D, et al. A very long-term observation of a family with dilated cardiomyopathy and overlapping phenotype from lamin A/C mutation[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2021, 22(1):53-58.
- [9] Bennett R, Campbell T, Eslick A, et al. Ventricular tachycardia in a patient with dilated cardiomyopathy caused by a novel mutation of lamin A/C gene: insights from features on electroanatomic mapping, catheter ablation and tissue pathology[J]. Heart Lung Circ, 2021, 30(2):310-317.
- [10] Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(21):2299-2307.
- [11] Begay RL, Graw SL, Sinagra G, et al. Filamin C truncation

- mutations are associated with arrhythmogenic dilated cardiomyopathy and changes in the cell-cell adhesion structures[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2018, 4(4):504-514.
- [12] Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, et al. Truncating FLNC mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(22):2440-2451.
- [13] Huang YS, Xing YL, Li HW. Heterozygous desmin gene (DES) mutation contributes to familial dilated cardiomyopathy[J]. J Int Med Res, 2021, 49(4):3000605211006598.
- [14] Clemen CS, Herrmann H, Strelkov SV, et al. Desminopathies: pathology and mechanisms[J]. Acta Neuropathol, 2013, 125(1):47-75.
- [15] Doisne N, Waldmann V, Redheuil A, et al. A novel gain-of-function mutation in SCN5A responsible for multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions[J]. Hum Mutat, 2020, 41(4):850-859.
- [16] Wilde AAM, Amin AS. Clinical spectrum of *SCN5A* mutations: long QT syndrome, brugada syndrome, and cardiomyopathy[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2018, 4(5):569-579.
- [17] Vakhrushev Y, Kozyreva A, Semenov A, et al. *RBM20*-associated ventricular arrhythmias in a patient with structurally normal heart[J]. Genes (Basel), 2021, 12(1):94.
- [18] Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals[J]. Clin Res Cardiol, 2017, 106(2):127-139.
- [19] Parikh VN, Caleshu C, Reuter C, et al. Regional variation in *RBM20* causes a highly penetrant arrhythmogenic cardiomyopathy[J]. Circ Heart Fail, 2019, 12(3):e005371.
- [20] Bleijendaal H, Ramos LA, Lopes RR, et al. Computer versus cardiologist: is a machine learning algorithm able to outperform an expert in diagnosing a phospholamban p.Arg14del mutation on the electrocardiogram?[J]. Heart Rhythm, 2021, 18(1):79-87.
- [21] Gentile PE, Paldino A, Cannatà A, et al. Left bundle branch block in dilated cardiomyopathy with intermediate left ventricular dysfunction: clinical phenotyping and outcome correlates[J]. Int J Cardiol, 2019, 278:180-185.
- [22] Nuzzi V, Cannatà A, Manca P, et al. Atrial fibrillation in dilated cardiomyopathy: outcome prediction from an observational registry[J]. Int J Cardiol, 2021, 323:140-147.
- [23] Losurdo P, Stolfo D, Merlo M, et al. Early arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. JACC: Clin Electrophysiol, 2016, 2(5):535-543.
- [24] Marume K, Noguchi T, Kamakura T, et al. Prognostic impact of multiple fragmented QRS on cardiac events in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Europace, 2021, 23(2):287-297.
- [25] Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy: executive summary[J]. Heart Rhythm, 2019, 16(11):e373-e407.
- [26] Merlo M, Zaffalon D, Stolfo D, et al. ECG in dilated cardiomyopathy: specific findings and long-term prognostic significance[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2019, 20(7):450-458.
- [27] Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(14):e91-e220.
- [28] Micaglio E, Monasky MM, Bernardini A, et al. Clinical considerations for a family with dilated cardiomyopathy, sudden cardiac death, and a novel *TTN* frameshift mutation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2):670.

(收稿:2022-03-24 修回 2023-03-01)

(本文编辑:王雨婷)